






SPECIFIC CHEMICAL PROBES

Patent number: DE2127142
Publication date: 1971-12-16
Inventor:
Applicant: MILES LAB
Classification:
- international: G01N27/04
- european: A61B5/00N8; G01N27/12; G01N33/487B
Application number: DE19712127142 19710601
Priority number(s): US19700044364 19700608

Also published as:

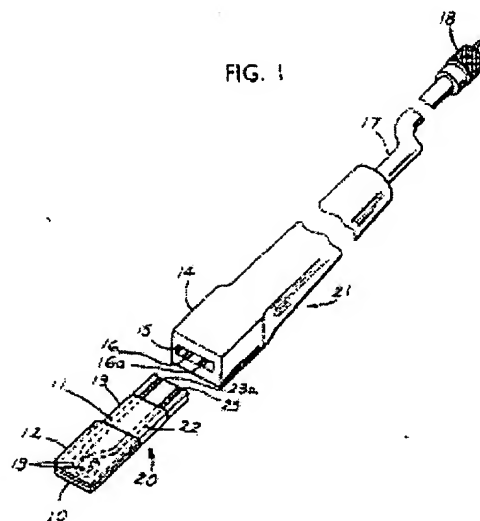
 NL7107831 (A)
 GB1318815 (A)
 FR2096026 (A5)
 CH524142 (A5)
 BE768183 (A)

[Report a data error here](#)

Abstract not available for DE2127142

Abstract of corresponding document: **GB1318815**

1318815 Electrochemical analysis MILES LABORATORIES Inc 27 May 1971 [8 June 1970] 17566/71 Heading G1N An electrochemical analysis probe includes an insulating base member 10 carrying a pair of spaced thin film electrode elements 11, 22 coated with a semi-permeable matrix 12 incorporating a test reagent. The electrodes 11, 22 of silver, gold or platinum or carbon are deposited and formed by thin film printed circuit techniques, coated by insulation 13 in the middle region and at their end by a cellulose acetate semi-permeable membrane gel 12 incorporating an im-mobilized urea-determining test reagent e. g. arease. Exposed terminals 23, 23a plug into handle 21. The electrode system 11, 22 may be duplicated on the opposite side of base 10 and coated with a membrane layer not incorporating a test reagent. An oscillator is connected to the two sets of electrodes, Fig.3 (not shown) and the outputs proportional to the conductivity compared in a summing amplifier, the output of which is applied to an indicator or differentiated to give the direction of change of the differential conductivity. The system of Fig.3 (not shown) may be used for detecting glucose, urea enzymes in blood. the probe may be used for in voltammetry and E M F measurements.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl.: G 01 R, 27/04

Deutsche Kl.: 42 I, 3/04

Offenlegungsschrift 2127142

Aktenzeichen: P 21 27 142.1

Anmeldetag: 1. Juni 1971

Offenlegungstag: 16. Dezember 1971

Ausstellungspriorität: —

Unionspriorität

Datum: 8. Juni 1970

Land: V. St. v. Amerika

Aktenzeichen: 44364

Bezeichnung: Analysiergerät

Zusatz zu: —

Ausscheidung aus: —

Anmelder: Miles Laboratories Inc., Elkhart, Ind. (V. St. A.)

Vertreter gem. § 16 PatG: Wuesthoff, F., Dr.-Ing.; Pechmann, E. v., Dr.; Behrens, D., Dr.-Ing.;
Patentanwälte, 8000 München

Als Erfinder benannt: Rogers, Robert Wayne, Elkhart; Smoker, David Mark, New Paris;
Situla, Chester Louis, Granger, Ind. (V. St. A.)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —
Offenlegungsgesuch gemäß § 23b PatG ist gestellt

DR. ING. F. WUESTHOFF
DIPL. ING. G. PULS
DR. E. FRECHMANN
DR. ING. D. BEHRENS
PATENTANWÄLTE

2127142
8 MÜNCHEN 80
SCHWINGENSTRASSE 2
TELEFON 660004 (521) 66 9081
TELEGRAMMADRESSE:
PATENTPATENT MÜNCHEN

1A-39 639

B e s c h r e i b u n g
zu der Patentanmeldung

Miles Laboratories, Inc.,
Elkhart, Indiana 46514

betreffend

Analysiergerät

Während die klassische analytische Chemie dem Biochemiker hochspezifische Testreagentien an die Hand gab, erlaubt die moderne Meßgeräteausrüstung eine rasche und quantitative Ab-
lösung der Reaktion zwischen der zu bestimmenden Verbindung
und dem hochspezifischen Testreagens. Die Kombination spezi-
fischer Testreagentien und hochentwickelter Meßgeräte führte
zur Entwicklung chemischer Routineanalysen, die genau, empfind-

lich und äußerst rasch durchführbar sind. Ein Beispiel für hochspezifische Testreagentien sind die Enzyme, die nur mit jeweils spezifischen Substraten reagieren.

Vor kurzem wurde gefunden, daß spezifische Testreagentien, beispielsweise solche, die Enzyme oder Substrate dafür verwenden, in oder auf einer Matrix immobilisiert oder festgehalten werden können, derart, daß sobald die Matrix mit der zu testenden Flüssigkeit oder dem zu testenden Medium in Berührung kommt, charakteristische elektrische Leitungswerte und/oder Veränderungen der elektrischen Leitfähigkeit mit der Zeit (dR/dt) erzeugt werden, falls die Flüssigkeit oder das Medium die zu ermittelnde spezifische Substanz enthält. Werden bei Verwendung eines Elektrodensystems derartige Veränderungen gemessen, so können die Meßwerte leicht in quantitative Daten der Konzentration eines Bestandteils der zu testenden Flüssigkeit umgewandelt werden. Bisherige Elektrodensysteme und Testvorrichtungen mit immobilisierten oder fixiertem Enzym umfassen gewöhnlich zwei Drähte, die in oder auf einem nicht-leitenden Träger festgehalten sind, wobei die Drahtenden in genauem Abstand voneinander angeordnet und in eine Matrix eingeschlossen sind, welche das Enzym, Substrat oder ein anderes spezifisches Testreagens enthält. Solche spezifischen Testvorrichtungen sind schwierig herstellbar und reproduzierbar. Dies stellt einen kritischen Faktor dar, da der Abstand

der Drahtenden bei der Konstruktion von besonderer Bedeutung ist. Die Vorrichtungen erwiesen sich ferner als äußerst strömungsempfindlich, d.h. die elektrischen Meßwerte hängen ab von der Geschwindigkeit der Flüssigkeitsströmung, beispielsweise wenn die zu testende Flüssigkeit oder Lösung kräftig gerührt wird.

Unter der Bezeichnung "Elektrodensystem" werden in der folgenden Beschreibung ein oder mehrere elektrisch leitende Elemente verstanden, die elektrische Veränderungen wahrnehmen, während mit der Bezeichnung "Analysator" die Kombination aus Elektrodensystem und das spezifische Testreagens enthaltender Matrix verstanden wird.

Ziel vorliegender Erfindung ist die Bereitstellung eines derartigen Analysators, der einfach und leicht herstellbar und reproduzierbar ist. Er soll ferner in extrem kleiner Form hergestellt werden können, beispielsweise zur Verwendung in vivo zur Feststellung der Konzentration einer bestimmten Substanz in einer Körperflüssigkeit wie beispielsweise Blut. Der analysierende Teil der Vorrichtung soll ferner billig sein. Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung einer derartigen billigen, zur wiederholten Verwendung geeigneten Vorrichtung.

Es wurde gefunden, daß überlegene Analysatoren hergestellt werden können unter Anwendung von Dünnschichten-Techniken. Vorrichtung und Verfahren gemäß vorliegender Erfindung umfassen die Verwendung eines Elektrodenystems aus einem Paar elektrisch leitender, in Abstand angeordneter Elemente aus dünnen Folien, die sich auf einer elektrisch isolierenden, starren oder halbstarren Basis befinden und mit dieser verbunden sind, und in die ein immobilisiertes oder fixiertes Testreagens, auf das Elektrodenystem überlagert, einverleibt ist. Die vorzugsweise aus Metall bestehenden Elektrodenelementen sind mit ein ganzes bildenden elektrischen Kontaktschienen versehen, so daß leicht Verbindung mit einem Griff und mit der elektronischen Schaltung hergestellt werden kann. Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung umfaßt die Verwendung eines zweiten Paares von Elektroden, welches dem ersten Elektrodenpaar ähnlich ist, jedoch kein Testreagens enthält. Mit einem solchen System wird eine Differential-Testvorrichtung bereitgestellt.

In den beiliegenden Zeichnungen zeigt Figur 1 perspektivisch in auseinandergezogener Anordnung eine Ausführungsform der erfindungsgegenständlichen Vorrichtung mit ausbaubarem Analysator und einem Griff dafür.

Figur 2 zeigt diagrammatisch die verschiedenen Stufen zur Herstellung eines Analysators gemäß Figur 1, und

Figur 3 zeigt ein Blockdiagramm eines elektrischen Ablese-

systems, welches in Zusammenhang mit dem erfindungsgemäßen Analysator verwendbar ist.

Das erfindungsgemäße Elektroden-system umfaßt grundsätzlich eine dünne Folie aus einem gut leitenden Material, welches sich auf einem starren Träger befindet und damit verbunden ist. Die dünne Metallfolie wird in ein definiertes Elektroden-system überführt derart, daß Träger und Folie als chemischer Analysator verwendet werden können. Nach Formgebung der Elektroden-elemente wird die Vorrichtung dann mit einer Matrix oder Membran überschichtet, welche das immobilisierte Festreagens enthält. Streifen der Folie ragen aus der Elektroden-matrix und der Matrix hervor, so daß die Vorrichtung leicht mit einem Griff und/oder der Röhrenschaltung verbunden werden kann.

Figur 1 zeigt eine Ausführungsform der Vorrichtung mit einem Griff 21 und einem herausnehmbaren Analysator 20. Der Analysator 20 besteht aus einem starren und flachen Träger 10 aus Isoliermaterial wie Keramik, welcher auf einer Seite das Elektroden-system aus dünner Metallfolie trägt, das die aufgedruckten Elektroden-elemente 11 und 22 umfaßt. Endstücke der Elemente 11 und 22 besitzen die bei 19 gezeigte Form, die einen Abstand zwischen benachbarten Enden der beiden Elektroden-elemente 11 und 22 vorsieht. Die Elemente 11 und 22

erstrecken sich ferner longitudinal längs des Trägers 10 unter Bildung von Kontaktschienen 23 und 23a zur elektrischen Verbindung mit der Ablesevorrichtung über damit zusammenwirkende Kontakte im Griff 21. Eine fließfähige unlösliche, halbporenbare Matrix oder Membran 12 mit einem fixierten Testreagens befindet sich oberhalb der Elektrodenanordnung 19 und dichtet diese ab, so daß, wenn der Analysator 20 in die zu testende Flüssigkeit eingetaucht wird, diese ausschließlich die Membran (und das Testreagens) berühren muß, worauf ionische oder andere chemische Veränderungen des Endteil der Elemente 11 und 22 bei 19 vermittelt werden, falls der zu bestimmende Bestandteil in der zu analysierenden Flüssigkeit vorhanden ist. Eine Isolierschicht 13 bedeckt die Teile der Elektrodenelemente 11 und 22 zwischen der Membran 12 und den Kontaktschienen 23 und 23a unter Abdichtung und verhindert falsche Meßergebnisse, falls der Analysator über die Membran 12 hinaus in die zu testende Flüssigkeit eingetaucht wird.

Mit einem Griff 21 wird der herausnehmbare Analysator 20 festgehalten. Der Griff besteht aus einem länglichen, bleibstiftartigen Stiel 14 mit rechteckiger Öffnung 15, in welche das Endstück des Analysators 20 mit den hervorragenden Kontaktschienen 23 und 23a hineinpaßt und von diesen festgehalten wird. Innerhalb der Öffnung 15 befinden sich an einer Stelle Wellfederkontakte, die mit den Kontakten 23 und 23a

in Eingriff kommen können. Gegenüber den genannten Kontakten können in der Öffnung 15 Kontakte 16 und 16a vorgesehen sein, die mit einem zweiten Satz Elektrodenelementen, ähnlich den Elementen 11 und 22, zusammenwirken können, welche sich gegebenenfalls auf der Unterseite des Trägers 10 bei einem doppelseitig ausgestatteten Analysator 20 befinden können. Der Griff 21 ist ferner mit einem elektrischen Kabel 17 versehen, welches isolierte elektrische Drähte enthält, die in geeigneter Weise mit den Kontakten in der Aussparung 15 einerseits und am anderen Ende mit einem Mehrfachkontaktstecker 18 verbunden sind. Der Stecker 18 wird verwendet, um die Verbindung mit einem elektronischen Ablesegerät zu erleichtern.

Figur 2 zeigt diagrammatisch ein zur Herstellung des Analysators 20 gemäß Figur 1 geeignetes Verfahren. In Stufe 1 wird ein Trägerteil, beispielsweise ein Stück Keramik, Glas oder Kunststoff von etwa 5 cm² Fläche und 1 mm Dicke sorgfältig gereinigt, in einen Vakuum-Metallverdampfer eingebracht, dann wird das System evakuiert.

Stufe 2 der Figur 2 zeigt den mit einer dünnen Schicht eines Metalls wie Silber, Platin oder Gold beschichteten Träger. Die Metallschicht kann nach bekannten Verfahren hergestellt werden, beispielsweise durch thermisches Verdampfen.

mittels einer Widerstandsheizung oder durch Zerstäubung.
Der keramische Träger wird auf diese Weise vollständig mit
einer Metallfolie bekannter Dicke von etwa 1000 Å bis 10 000 Å
oder mehr beschichtet.

Die in Stufe 3 der Figur 2 bezeichneten Elektrodenelemente können
wie folgt hergestellt sein:

1. Der zuvor mit einer kontinuierlichen dünnen Metallfolie
beschichtete Träger wird mit einem Photo-Abdecklack,
z.B. "Shipley Positive Resist" Nr. 1350 beschichtet und
bei Raumtemperatur 2 bis 3 Minuten lang getrocknet.
2. Eine Photo-Abdeckmaske (transparentes Positiv) mit dem
Muster des Elektrodenelements gemäß Stufe 3 von Figur 2
wird in direkten Kontakt mit dem Abdecklack gebracht,
und der abgedeckte Träger wird mit Ultraviolettlicht
belichtet.
3. Das so gebildete latente Bild wird in konventioneller Weise
entwickelt und mit Wasser gespült.

Der Träger wird dann in eine zur Entfernung des Metalls
geeignete Lösung eingetaucht, z.B. im Fall von Gold in
per regia, in das Metall in den belichteten Bereichen zu

entfernen, und nach beendeter Ätzung wird der Träger aus der Lösung entnommen und mit Wasser gespült.

5. Die geätzte Elektrode wird dann wieder mit Ultraviolettlicht bestrahlt und entwickelt, um den Abdecklack von den zurückgebliebenen Metallelektroden zu entfernen, die die in Stufe 3 der Figur 2 bezeichnete Form aufweisen können.

Die Elektroden werden dann in einzelne Einheiten getrennt. Eine Methode zur Trennung in einzelne Einheiten besteht darin, daß man das Trägerstück einreißt und zur Herstellung der Einzeleinheiten lediglich längs des Bruchlinien abbricht. Das Ergebnis ist aus Stufe 4 der Figur 2 zu entnehmen.

Eine Isolierschicht, beispielsweise aus Epoxy- oder Silikonharz, wird über den Mittelbereich des Trägerstückes und die Elektrodenelemente darauf appliziert, wie in Stufe 5 der Figur 2 gezeigt. Die empfindlichen Enden der Elektrodenelemente werden vorzugsweise platinisiert, um die Elektrodenleistung zu verbessern, unter Verwendung einer 0,5%igen Lösung von Platinechlorid in 0,0125 n-Salzsäurelösung, wobei Wechselstrom 3 Minuten lang in einer Stärke von 10 Milliampere pro cm² durch die Elektrode geleitet wird.

Brück des Stromschleiders mit den platinisierten Enden der

Elektrodenelemente wird dann mit einem in einer Matrix, beispielsweise einem semi-permeablen Membrangel immobilisierten Testreagens beschichtet, siehe Stufe 6. Das nachfolgend beschriebene Verfahren bezieht sich auf die Herstellung eines immobilisierten Testreagens zur Harnstoffbestimmung in einer anisotropen Membran. Dieses Verfahren ist lediglich als Beispiel zu verstehen:

Eine Lösung eines Cellulosederivats und des Testreagens in einem organischen Lösungsmittel wird hergestellt, indem man 100 mg lyophilisierte Roh-Urease (Aktivität 50 Einheiten pro mg) zu 20 ml Aceton gibt und das Gemisch 40 Sekunden lang mit Ultraschall behandelt. Dann werden 1,0 ml Formamid und 3,0 ml Celluloseacetat (Acetylgehalt 39,5%) zugesetzt, und es wird sorgfältig gemischt. Das Endstück des Trügerglieds mit den Enden der Elektrodenelemente (siehe Stufe 5 gemäß Figur 2) wird dann in diese Lösung eingetaucht bis zum Bereich der das Mittelstück überdeckenden Isolierschicht und etwas darüber hinaus, so daß die Isolierschicht etwas überlappt wird. Dann wird das Elektrodenglied aus der Lösung entnommen und 1 Minute lang an der Luft getrocknet. Danach wird noch einmal in die Lösung eingetaucht und 1 Minute lang getrocknet, dann wird ein drittes Mal eingetaucht, danach wird die verbleibende Membranschicht 5 Minuten lang getrocknet. Dann erfolgt Erhitzen des Eintauchens in 0,1M-0,1M-Sulfatpufferlösung bei

pH 7,4 während 30 Minuten. Man erhält eine anisotrope bzw. strukturell polarisierte Membranschicht auf den Elektroden-
gliedern aus dünner Metallfolie und dem Trägerglied.

Figur 3 zeigt ein Blockdiagramm mit einem besonders vorteil-
haften Differential-Ablesesystem, das zusammen mit den er-
findungsgemäßen Analysatoren eingesetzt werden kann. Dieses
System soll die Hintergrundleitfähigkeit, die durch das
Testmedium selbst beigesteuert wird, ausschalten. Die erfin-
dungsgemäße Vorrichtung kann leicht einen solchen Differen-
tialsystem angepaßt werden, indem man einen Analysator gemäß
Figur 1 verwendet, bei welchem das Elektrodenystem aus den
Elementen 11 und 22 an der Gegenseite des Trägers 10 wieder-
holt wird, wobei das zweite Elektrodenystem mit einer Mem-
branschicht gemäß Schicht 12 beschichtet ist, die jedoch kein
Testreagens enthält. Bei Verwendung eines solchen Analysators
nimmt das eine Elektrodenystem mit Elementen entsprechend
den Elementen 11 und 22 des Analysators 20, die mit einer das
Testreagens enthaltenden Membran beschichtet sind, die elek-
trischen Charakteristika des Testmediums + eventuelle, aus
der chemischen Reaktion zwischen der zu bestimmenden Substanz
und dem Testreagens resultierende Veränderungen wahr, während
das zweite, nur mit dem Membranmaterial beschichtete Elektro-
denystem, die elektrischen Eigenschaften des Testmediums
selbst bestimmt.

Die in Figur 3 wiedergegebene Vorrichtung zeigt den Analysator 20a mit einem Paar von Elektroden systemen 39 und 39a. Die Elektroden systeme 39 und 39a bestehen ihrerseits aus einem Paar in Abstand voneinander angeordneter Elektroden elemente 11a, 22a und 11b, 22b. Die messenden Endteile der Elemente 11a und 22a sind mit einer ein Testreagens enthaltenden Membran beschichtet, während die messenden Teile der Elemente 11b und 22b mit einer Membran ohne Testreagens beschichtet sind.

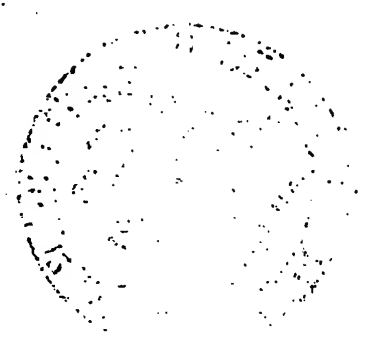
Ein Oscillator 30 ist mit einer 6 Volt-Energiequelle 40 verbunden und liefert den Elektroden systemen 39 und 39a des Analysators 20a eine Spannung. Die Vorstufen 26 und 28 nehmen über den Funktioneschalter 24 den Stromfluß durch die Elektroden elemente 11a, 22a und 11b, 22b wahr und liefern Gleichstromspannungen entgegengesetzter Polaritäten an den Summierverstärker 32, wobei diese Spannungen der Leitfähigkeit an den Elektroden systemen 39 und 39a proportional sind. Der Summierverstärker 32 seinerseits gibt dem Meßkreis 34 einen Strom weiter, welcher der Differenz der Leitfähigkeiten an den Elektroden systemen 39 und 39a proportional ist. Dieser Differenzwert wird vom Meßgerät 34 in 34 Micromhos wiedergegeben. Der Abgabestrom des Summierverstärkers 32 wird ferner einem Differenzialkreis 36 zugeführt, welcher das Ausmaß jeder Variation im Abgabestrom des Summierverstärkers 32 wahrnimmt, woraus die Differenzleitfähigkeit proportional ist und

die Richtung jeder Veränderung anzeigt. Das Meßgerät 35 gibt die Veränderungen der Leitfähigkeitsdifferenz in Micrombes pro Sekunde an.

Ein Differentialsystem der oben beschriebenen Art eignet sich ideal zur Bestimmung von Substanzen in komplexen biologischen Flüssigkeiten, die merklich verschiedene wie auch kontinuierlich wechselnde elektrische Charakteristika aufweisen. Diese letzteren werden durch ionische Bestandteile wie Salze, Metallionen und ägl. erzeugt. Eine zur Untersuchung geeignete biologische Flüssigkeit ist beispielsweise Blut, das klinisch auf Substanzen wie Glucose, Harnstoff, Enzyme und zahlreiche andere komplexe organische Bestandteile untersucht wird.

Verfahren und Vorrichtung gemäß vorliegender Erfindung können auch zur kontinuierlichen Überwachung in vivo eingesetzt werden. Ferner kann ein Satz aus mehreren Analysatoren der beschriebenen Art zur Bestimmung verschiedener Substanzen verwendet werden, in Verbindung mit einer automatisierten Ablesvorrichtung, und auf diese Weise können mehrere Proben auf mehrere Bestandteile rasch und kontinuierlich geprüft werden. Größe von Vorrichtung und Analysator hängen lediglich vom Stand der Technik zu ihrer Herstellung ab und können noch merklich verkleinert werden zur in vivo-Überwachung biologischer Flüssigkeiten.

Die oben erwähnten Materialien, Herstellweisen, strukturelle Einzelheiten, chemische Reaktionen, Mengenangaben und dgl. sind lediglich beispielhaft zu verstehen und können vom Fachmann je nach Bedarf abgewandelt werden. Beispielsweise kann die Membran verschiedene Polymersubstanzen enthalten, die zur Herstellung immobilisierter Testreagentien, z.B. enzymatischer Testsysteme, bekannt sind. Ferner können andere, von der Leitfähigkeit verschiedene elektrische Eigenschaften gemessen werden. Beispielsweise können Systeme mit Messung der Voltametrie (Beziehung zwischen Stromstärke und Spannung), der ~~WME~~ und dgl. verwendet werden. Ferner kann die Metallfolie durch andere dünne Folien aus leitfähigen Materialien wie z.B. Kohlenstoff ersetzt sein.



P a t e n t a n s p r ü c h e

- ① Analysator zur Bestimmung einer Substanz in einem Testmedium, gekennzeichnet durch ein elektrisch isolierendes Trägerglied, ein Paar im Abstand voneinander angeordneter, elektrisch leitender Elektrodenelemente aus dünner Folie, welche von dem Trägerglied getragen werden, und ein für die Substanz spezifisches Testreagens, welches in fixierter Form in Verbindung mit den Elektrodenelementen vorliegt.
2. Analysator gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Elektrodenelemente aus Metall bestehen.
3. Analysator gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das fixierte Testreagens in einer semi-permeablen Matrix in überlagelter Form vorliegt.
4. Analysator nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix aus einem Polymermaterial besteht.
5. Analysator nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch ein zweites Paar im Abstand voneinander befindlicher Elektrodenelemente, welches von einer semi-permeablen Matrix überlagert wird.

6. Analysator gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß er mit einem entfernbaren Griff versehen ist.

7. Analysator gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Elektrodenelemente mit einem Leitfähigkeitsmesser verbunden sind.

8. Analysator gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß erstes und zweites Paar von Elektrodenelementen mit einem Differential-Leitfähigkeitsmesser verbunden sind.

9. Verfahren zur Herstellung eines Analysators gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Elektrodensystem in Form einer elektrisch leitenden dünnen Folie auf einem elektrisch isolierenden Trärglied anbringt und das Elektrodensystem mit einem fixierten Testreagens beschichtet.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die dünne Folie aus Metall besteht.

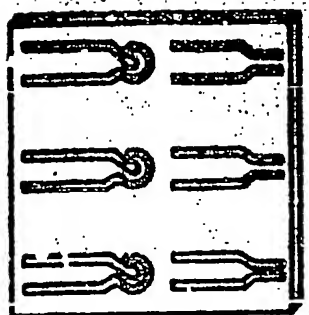
11. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Testreagens durch Einarbeitung in eine semi-permeable Membran fixiert wird.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß

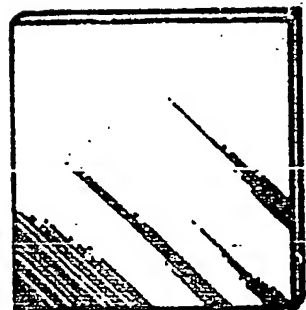
die Matrix aus einer polymeren Membran besteht.

13. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man auf dem Trägerglied eine dünne Folie aus gut leitendem Metall ablagert, einen Photo-Abdecklack appliziert, diesen durch eine Lichtquelle über eine Abdeckmaske mit Elektrodenform belichtet, entwickelt, Teile des Photo-Abdecklacks entfernt, das belichtete Metall chemisch ätzt und den Photo-Abdecklack von der zurückbleibenden Metallfolie entfernt.

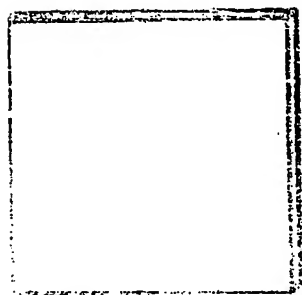
14. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die elektrisch leitende Folie durch Niederschlagen aus der Dampfphase appliziert wird.



3.



2.

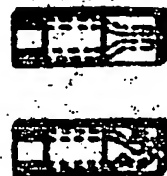


1.

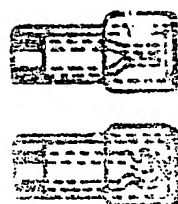
FIG 2.



4.



5.



6.

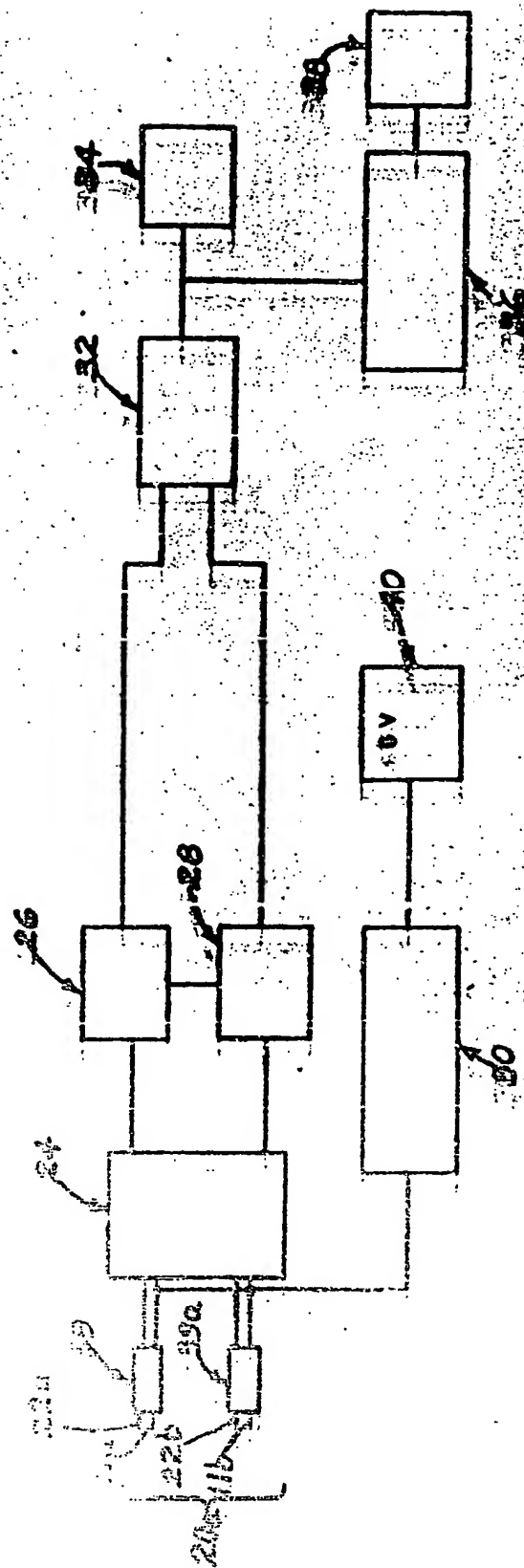


FIG. 3.

2127142

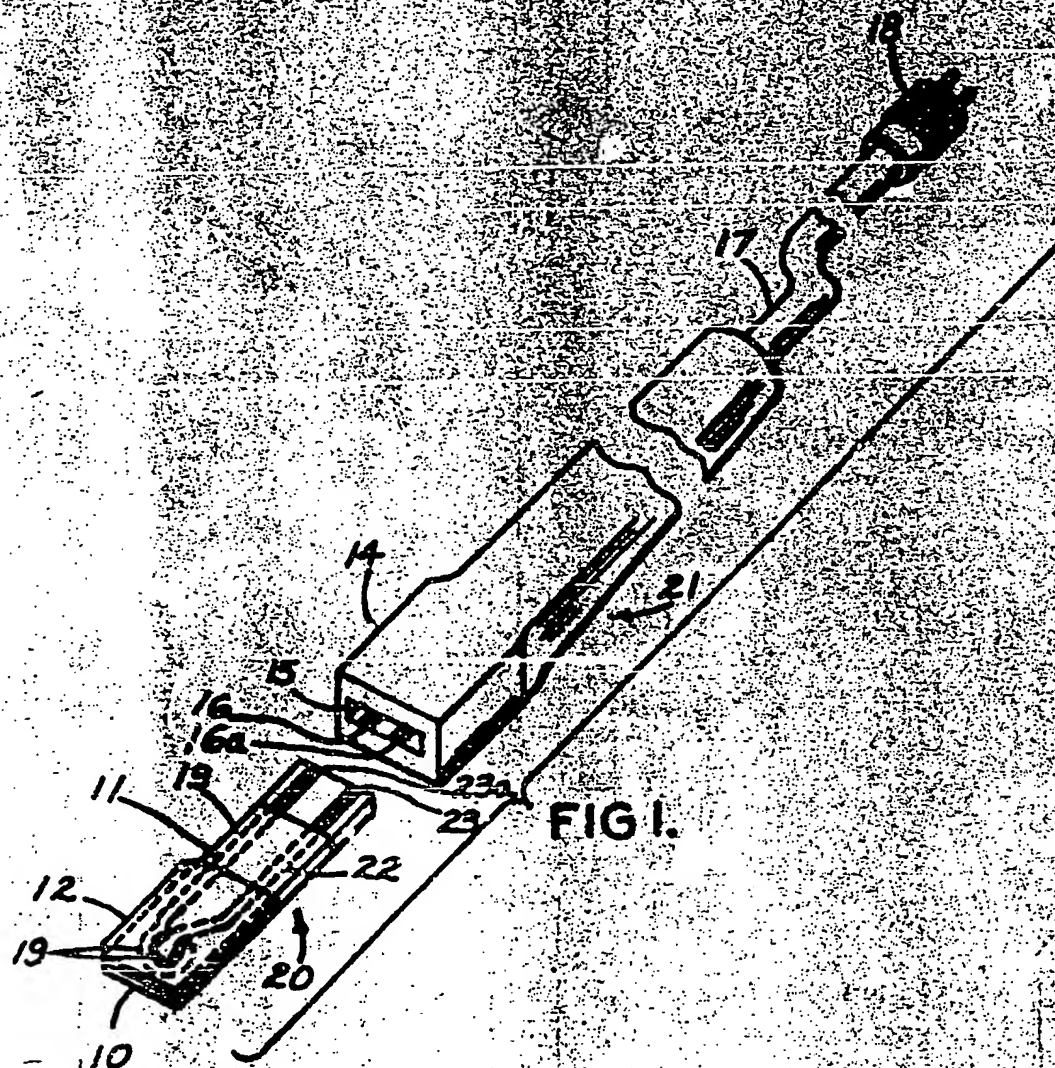


FIG. 1.

1A-39 639
Miles Lab.

100051/1642

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☒ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.